

Brix Laroye 1892

Brix Laroye

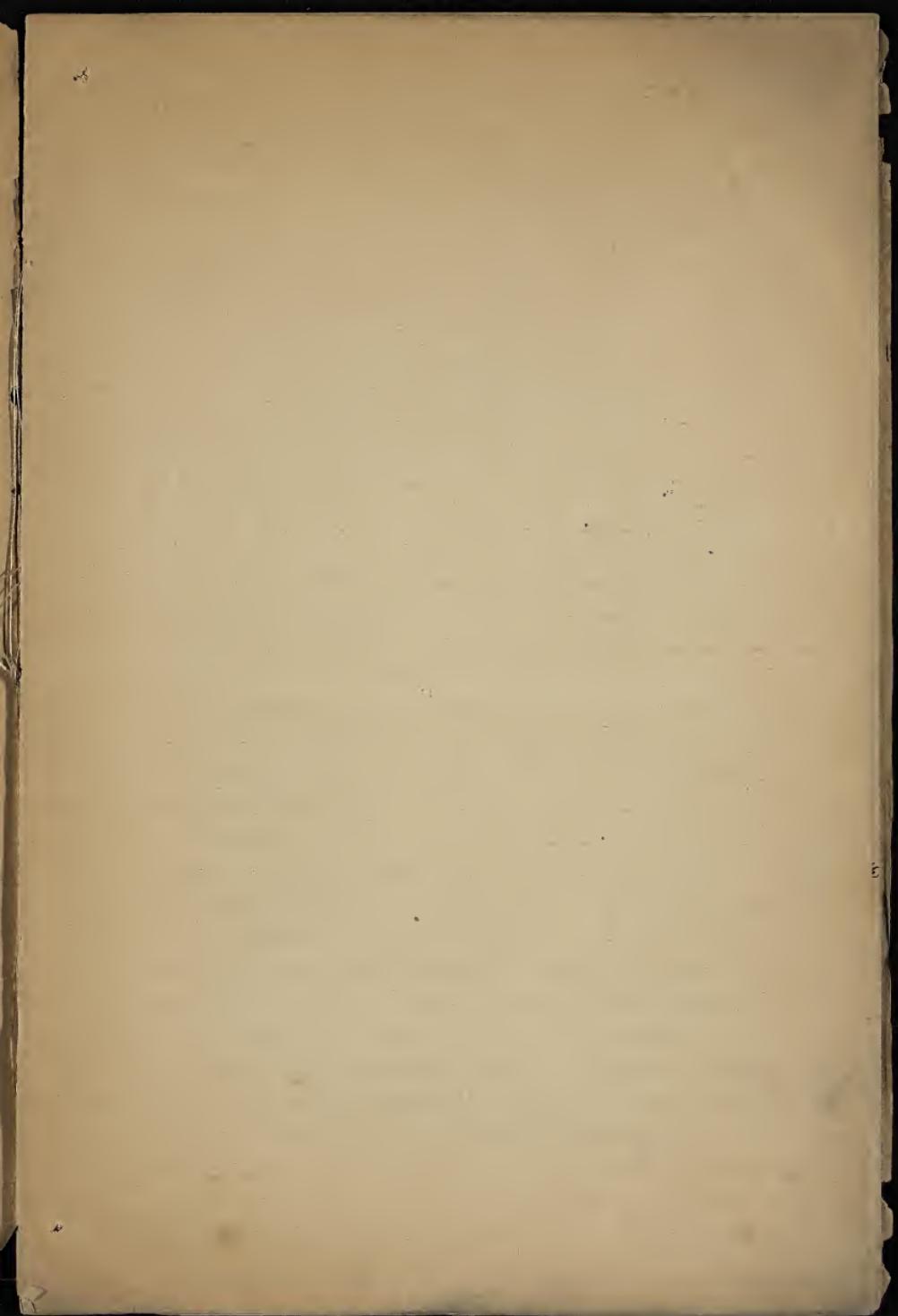


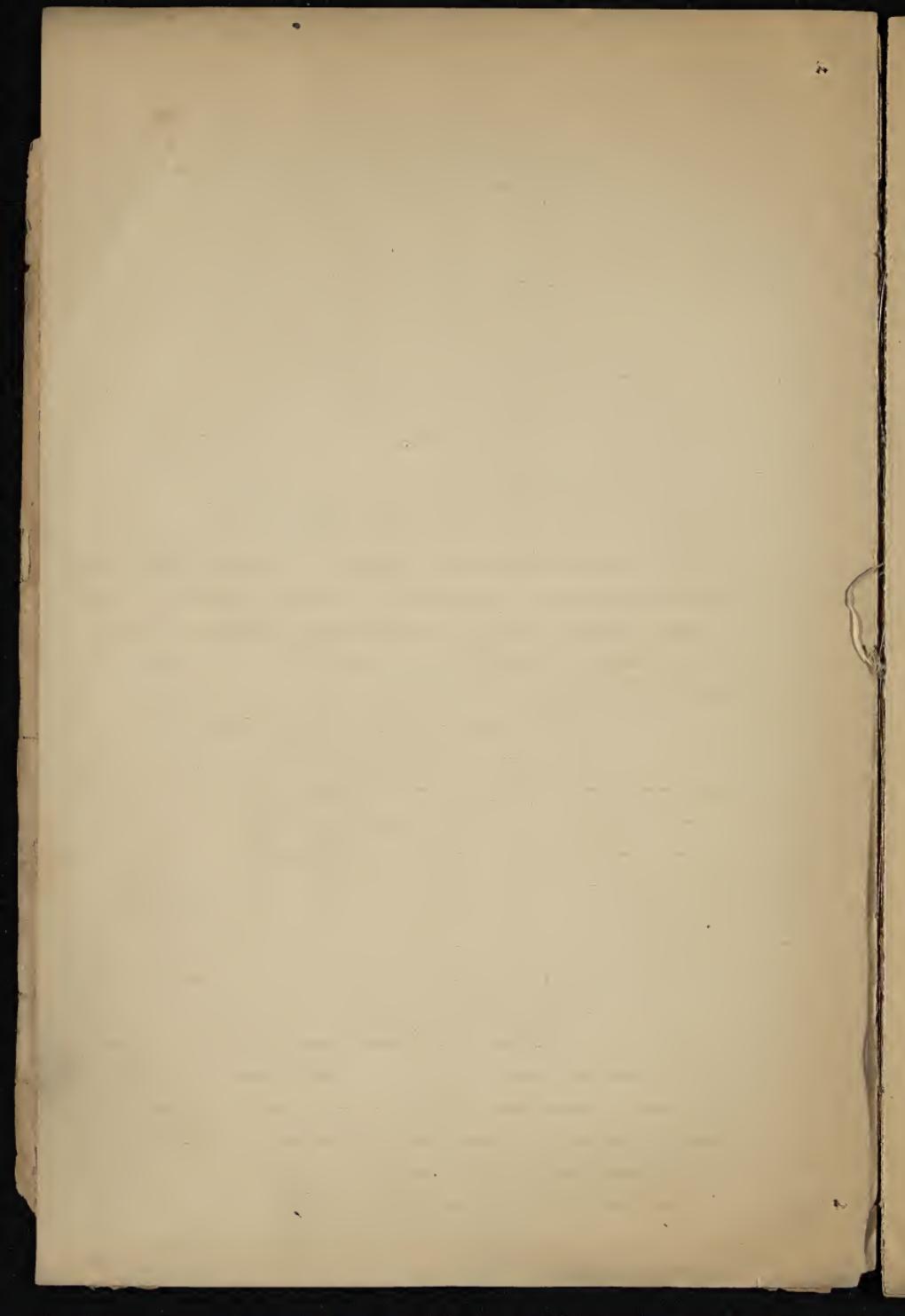
Dosage de l'Antijijine

Charm (E.)

1892

1860

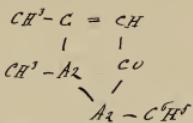






Dosage de l'antipyrine.

L'antipyrine, (phenylidimethylpyrazolone), analgésique.



est un des produits les plus employés en thérapeutique et malgré l'emploi journalier, il n'existe encore, à l'heure actuelle, aucun théorie sur son mode d'action et sur les échanges chimiques auxquels elle peut donner lieu dans l'organisme.

Depuis Knorr, Flückiger, Milliard et Campbell Clarke, Fr. Gay et Tortoni sont les seuls, qui aient publié des résultats nouveaux, importants au point de vue chimique. M. Reuter et Béhal ont spécialement étudié les combinaisons obtenues avec l'hydrolate de chloral. On a depuis bien déterminé, les combinaisons de l'antipyrine avec les phénols. Enfin, en parcourant les journaux pharmaceutiques, on trouve signalé de loin en loin quelques incompatibilités.

M. Milliard et Campbell Clarke, Gay et Tortoni ont étudié l'action des divers réactifs sur l'antipyrine; mais dans la plupart des cas, ils se sont contentés de publier «précipite ou ne précipite pas», sans étudier sur les caractéris des précipite. Leurs recherches, faites surtout au point de vue des incompatibilités pharmaceutiques, ne nous renseignent pas.

d'indications relatives au dosage de l'antipyrine, excepté sur un point que je vais indiquer tout à l'heure.

On connaît bien des réactions très sensibles, permettant de déceler même des traces d'analgésine (perchlorure de fer - acide nitreux); mais il n'existe aucun mode de dosage pratique. Celui qu'a signalé M^e Marceau dans l'Am. Journal (XX page 602) (Dosage de l'antipyrine par l'iode) a été reconnu defectueux par son auteur même et par M^e Millard et Clarke.

Cependant la diméthylphénylpyrazolone étant un analgésique type, peut-être pourrait-elle servir, si son action était mieux connue. Au point de vue chimique, à nous faire découvrir quelques faits curieux dans cet ordre d'idées.

C'est pour cette raison que j'ai recherché quelles seraient les meilleures procédures pour donner ce corps en solution. Je n'ai pas cherché du reste, à donner ce corps dans l'urine ou dans tout autre liquide provenant de l'organisme. Avant de se lancer dans ce genre de recherches, je crois qu'il est d'abord nécessaire de connaître un procédé de dosage pratique de ce corps dans l'eau ou dans tout autre dissolvant simple.

De plus il serait nécessaire, ce procédé déterminé, de voir les résultats qu'il peut donner en présence de divers voisins de l'antipyrine, comme les divers dérivés du pyrazol, la méthylphénylpyrazolone par exemple.

L'antipyrine, en effet, subit au moins une décomposition partielle dans l'organisme; car, si l'on peut obtenir les réactions au perchlorure de fer et à l'acide nitreux, avec de l'urine de personnes en faisant usage, cette urine agit sur la luminescence polarisée, quoiqu'ille ne renferme ni sucre, ni albumine, et que l'antipyrine, elle-même, soit sans action sur cet agent.

J'ai donc étudié l'action des divers réactifs.

qui à priori me paraissaient devoir donner des résultats pratiques.

Si l'on consulte les communications de Koen on voit qu'il a pu faire le chloroplatinate, le picrate, le ferrocyanure et le derrni^{me} nitrosi de l'analgésine.

Depuis, Flückiger a étudié le composé que l'antipyrine donne avec le bichlorure de mercure, qui décrivit comme un composé amorph et divers sels organiques qui cristallisent assez différemment et qu'on obtient tout d'abord sous forme de liquides huileux.

Pour la clarté du sujet, je décrirai succinctement l'action sur l'analgésine des divers réactifs que j'ai étudiés.

1^o Chlorure de Platine.

Si le chloroplatinate était insoluble ou très peu soluble, soit dans l'eau acidulé avec de l'acide chlorhydrique, soit par addition d'alcool, ce mode de dosage serait très pratique, il suffirait d'appliquer le procédé indiqué par Wurtz pour doser les amines.

- Fällung à l'état de chlorure double - Calcination et pesé du platine. - Ce procédé est inapplicable car j'ai constaté que le chloroplatinate d'antipyrine est fort soluble dans l'eau acidulé et dans l'alcool.

J'ai aussi essayé d'opérer en employant l'éther comme dissolvant. La très faible solubilité de l'antipyrine dans ce corps ne permet pas d'agir ainsi. De l'éther agité et laissé en contact avec l'antipyrine ne précipite pas par le chlorure de platine en présence d'acide chlorhydrique. Le chlorure double est même plus soluble dans l'éther que l'antipyrine elle-même.

Du reste en raison de cette solubilité extrêmement faible dans l'éther, je n'ai pu, d'une façon générale, employer ce dissolvant, dans les réactions à tenir sur l'antipyrine.

2^o Ferrocyanure de potassium.

Pour le ferrocyanure de potassium il en est.

exactement de même. Dans ce cas, l'eau est le seul dissolvant possible, le selenocyanure de potassium étant insoluble dans l'alcool. En opérant en solution acide dilué (parfait) la solubilité assez grande du sel formé me permet pas d'appliquer cette réaction à un mode de dosage.

3: Nitrite de soude.

La réaction qualitative à l'acide nitreux est tellement sensible, que j'avais espéré tout d'abord, pouvoir en tirer quelques résultats; mais j'ai été obligé d'y renoncer.

J'ai essayé successivement comme dissolvant l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme. Le nitrite de soude n'estant pas soluble dans ces deux derniers corps ils ne sont pas susceptibles d'application. Me basant sur l'insolubilité complète du dérivé nitroso de l'antipyrine dans l'éther, j'ai essayé d'opérer par épuiement. Transformation de l'antipyrine en son dérivé nitroso, évaporation de la solution et épuiements successifs par l'éther. Ce procédé est mauvais car on ne peut séparer ainsi de la nitrosoantipyrine, tout corps insoluble dans l'éther. Il n'est donc applicable que lorsque la solution ne renferme que de l'antipyrine ou des corps connus et solubles dans l'éther.

Le dérivé nitroso est peu soluble dans l'alcool; mais il en est de même du nitrite de soude et ce dissolvant ne donne pas de résultats. Une solution alcoolique saturée de nitrite de soude, acidulé et traitée par une solution alcoolique d'antipyrine ne précipite pas. Le dérivé nitroso de l'antipyrine est plus soluble dans l'alcool que le nitrite de soude.

En employant l'eau, lorsque les solutions sont assez concentrées, on obtient un précipité très beau, très bien cristallisé. Mais la nitrosoantipyrine est encore relativement très soluble dans l'eau, de plus elle a une grande tendance à exister en solution dissoute. Il faut pour faire cristalliser immédiatement ces solutions

Y mettre un cristal de nitrosoantipyrine obtenu antérieurement.

J'ai essayé aussi, si on ne pouvait pas appliquer un procédé colorimétrique. Une solution d'antipyrine donne en effet une coloration verte très nette en présence d'acide nitreux; on encore je baser sur la décoloration à chaud de cette solution de nitrosoantipyrine.

Cela ne paraît pas pratique, car l'intensité de la coloration ne dépend pas seulement des quantités de réactifs en présence; mais de plus de la température ambiante et de la durée de la réaction. La coloration passe en effet au rouge à chaud, puis disparaît lorsqu'il y a très peu d'antipyrine dans la solution sur laquelle on expérimente. La réaction n'est donc pas quantitative, en raison des divers facteurs qui l'influencent.

4^o Acide azotique.

L'action de l'acide azotique sur l'antipyrine ne donne pas, elle non plus, comme l'action de l'acide nitreux, de réaction quantitative.

5^o Iodure double de mercure et de potassium.

Iodure double de bismuth et de potassium.

J'ai essayé aussi si l'antipyrine serait précipitée par des solutions de ces deux sels. Ces deux réactifs très sensibles des alcaloïdes ne donnent rien avec l'analgésine, du moins pendant la première heure et à froid.

6^o Bichromate de potassium, Acétate de cuivre.

Sous acétate de plomb, Acétate de plomb, Nitrate de plomb-

Il en est de même du bichromate de potassium et de l'acétate de cuivre.

J'ai également essayé l'acétate et le sous-acétate de plomb. On obtient ainsi aucun précipité; cette remarque est importante car on pourra par exemple, les employer à dégager l'urine dans laquelle on se proposera de doser l'antipyrine. Cependant comme la présence d'acétate de plomb dans une urine donne

resistance à une coloration rouge avec le perchlorure de fer, coloration identique à celle que donne l'antipyrine, il sera préférable de désigner avec le nitrate de plomb, qui ne donne ni précipité avec l'analyrine, ni coloration rouge en présence de chlorure ferrique.

7^o Iode et Iodure de potassium.

Je n'ai pas étudié l'action de l'iodeure de potassium iodé, car ainsi que je le dis plus haut, cette réaction, d'abord indiquée comme procédé de dosage a depuis été reconnue défectueuse.

8^o Acide phosphomolybdique - Acide phosphotungstique.

J'ai peu étudié l'action de ce dernier qui n'a pas été moins sensible que le premier.

Celui-ci, au contraire, me paraissait tout d'abord susceptible d'application pratique. Il précipite même des traces d'antipyrine.

Il faut opérer à froid car à chaud en solution aqueuse ou alcoolique le précipité primativement formé, se redissout et change de nature. On n'obtient plus qu'un lichen au lieu d'un précipité très net en refroidissant.

De plus il faut employer des solutions aquueuses ou alcooliques d'acide phosphomolybdique, l'ajouter au moment du besoin; au bout de quelque temps, la solution, au lieu d'une tenue ferme et présente une tenue懦e et l'acide est partiellement réduit.

Enfin, il est plus pratique d'opérer en solution alcoolique car on obtient ainsi un précipité moins tenue, plus facile à séparer d'antipyrine, et qui n'éprouve plus rapidement dans la solution sur laquelle on opère.

On peut, par exemple, verser peu à peu, à l'aide de la burette de Mohr, une solution têtue d'acide phosphomolybdique dans une solution d'antipyrine et essayer de temps en temps si la solution d'antipyrine donne la réaction avec le perchlorure de fer.

On opère comme dans le dosage du phosphate.

par la bague d'uranie et le filtre papier de potassium. On arrive ainsi très bien à déterminer le moment où toute l'antipyrine est précipitée.

On pourra titrer tout d'abord la solution phosphomolybdique avec une solution d'antipyrine pure. Pour contrôler ce procédé j'ai recherché si la teneur du précipité en acide phosphomolybdique était constante. S'il se précipiterait bien un composé défini.

Comb d'abord même dans les liquides où le chlorure ferrique n'accuse plus la présence d'antipyrine il reste un trouble très apparent. La bague à filtre très mal, même avec des filtres Borelliens ou Schultze. On ne peut chauffer, car dans ce cas le précipité au lieu de se rassembler se dissout ainsi que je le dis plus haut.

Enfin la composition du précipité n'est pas constante et dépend du titre des solutions employées. Pour faire cette vérification j'ai précipité une quantité égale d'antipyrine 0,25 en solution dans 5, 10, 20 et 50 c.c. d'eau avec de l'acide phosphomolybdique en solution soit dans l'eau, soit dans l'alcool. J'ajoutais un excès d'acide phosphomolybdique et m'assurais que le liquide filtre ne renfermait plus trace d'analgesine et l'acide de chlorure ferrique et d'acide nitreux. Les poids des précipités obtenus différaient dans des proportions trop grandes pour que ce procédé soit susceptible d'application.

9^e Chlorure mercurique.

J'ai ensuite étudié l'action du chlorure mercurique en solution aqueuse et en solution alcoolique sur l'antipyrine en présence d'acide chlorhydrique. Le corps obtenu a déjà été décrit par Fleckinger comme un corps amorphe.

Dans l'eau le précipité se forme mal, le composé formé y est soluble, d'autant plus soluble que la température est plus élevée. Il est donc instable.

d'essayer quoique à tort de cette façon.

Si l'on réunit en solution alcoolique, poids moléculaires égaux d'antipyrine et de bichlorure de mercure, la solution reste claire pendant quelques instants, bientôt elle bouillit et il s'y forme une coagulation comparable à ce qui se produit lorsqu'on chauffe une solution d'albumine. Ce composé peut très bien englober dans sa masse une certaine quantité d'antipyrine ou de bichlorure comme il est difficile de le faire on ne peut obtenir ainsi de résultats certains.

Si l'on réchauffe à l'étuve le précipité obtenu on obtient une masse opaque, blanche ayant l'aspect de la porcelaine. Plongé en reldissolvant à corps à fpu obtenu ce composé à l'état cristallin. Il n'en a pas donné la composition.

Lorsqu'on abaisse l'évaporation spontanée la liquide alcoolique séparé du précipité il ne tarde pas à s'y faire un dépôt cristallin. Ces cristaux essorés et lavés ne renferment pas de mercure ce sont des cristaux d'antipyrine. La combinaison n'a donc pas lieu à poids moléculaires égaux. Cette réaction n'est pas applicable au dosage de l'antipyrine. Pendant le composé obtenu en lavant la masse blanche de plus haut est un composé défini fondant toujours à 75°. Comme il est insoluble dans le chloroforme et dans la benzine j'ai essayé sans résultats de le purifier à l'aide de ces deux liquides. En le réchauffant à l'étuve après lavage on obtient toujours une masse opaque non cristallisée.

10. ^{de} Camin.

Le bichlorure en solution précipite l'antipyrine; des traces de ce corps peuvent être décelées par ce procédé. J'ai donc cherché à appliquer cette réaction. Tout d'abord elle ne marche qu'à froid et en solution aqueuse. À chaud le précipité est très soluble.

De même l'eau paraît nécessaire à sa formation car dans l'alcool ce dernier ne se forme pas. On ne peut employer comme dissolvant l'éther ou le chloroforme le tannin y étant insoluble.

J'ai donc opini à froid de la façon suivante.

Je fais une solution de tannin à 1 p.%, puis prenant une quantité comme d'antipyrine pure, 0,9, 2,5 cahys, je la dessous dans 20 cahys d'eau et j'ajoute la solution tannique, peu à peu jusqu'à ce qu'une partie d'essai de la liqueur ne se colore plus en rouge par le chlorure ferrique, mais en noir très net. J'opini encore dans ce cas comme dans le dosage des phosphates. Lorsqu'on a mis environ 2 cahys. de solution tannique en excès la réaction noire devient très apparente. Il est assez difficile de saisir le point de passage, le moment où la solution ne se colore plus par le chlorure rouge et où la quantité de tannin en liberté est assez faible pour donner une coloration noire à peine perceptible.

Cette opération effectuée, on a une solution tannique稀, permettant d'opini le dosage de l'antipyrine en solution.

En opinant ensuite sur des liquens, dont je connaissais le tannin préitable, j'ai pu me rendre compte des difficultés de ce procédé.

Tout d'abord le précipité obtenu se résout et se colore rapidement.

J'ai essayé d'opini par froid; mais outre que le précipité se lave difficilement, il se résout et se colore rapidement en se transformant à l'eau, même en suspension dans l'eau, de sorte qu'on ne peut être certain des résultats obtenus.

11. Acide gallique

Je me suis alors adressé à l'acide gallique. J'espérais aussi ne pas avoir à m'occuper de la coloration noire avec les sels de fer et obtenir un composé.

meilleur défini qu'avec le tannin. Mais l'acide gallique en solution aqueuse ou alcoolique saturée, comme je m'en suis assuré, ne donne lieu à aucune réaction avec l'antipyrine, du moins dans la 1^{re} heure.

L'analogisme réagit avec les phénols ; mais le temps est nécessaire à la réaction et de plus les produits obtenus cristallisent mal et difficilement.

12^e Brome.

J'ai cherché si la fixation du brome sur l'antipyrine permettrait de contrôler un dosage par tout autre procédé.

Il en est bien ainsi, grâce à sa double liaison l'antipyrine fixe la quantité théorique de brome à froid et avant que la liquéfaction ne se colore. Dès qu'on ajoute un excès de brome la coloration jaune persiste.

Cette réaction commune du reste à un grand nombre de composés organiques non saturés, permettra donc de contrôler un dosage d'antipyrine, lorsqu'on aura la certitude qu'il n'existe pas d'autres composés non saturés fixant le brome à froid, dans les produits sur lesquels on opère. La séparation de l'antipyrine à l'état de composé bromé n'est pas pratique. Il y a débouillement, comme l'a reconnu Knorr, dès qu'on chauffe pour débarrasser du dissolvant, la bibromuantipyrine se débouille en HBr et monobromuantipyrine, composé cristallisant difficilement.

13^e Permanganate de potasse.

J'ai essayé de donner l'analogisme à l'aide de la réduction de la solution permanganique à chaud, ce procédé est inapplicable.

14^e Perchlorure de fer.

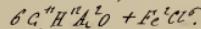
J'ai également essayé le perchlorure de fer. Dans l'eau on n'obtient de précipité qu'avec des solutioins assez concentrées. Dans ce cas, on ne peut donc pas opérer par pesée ; mais peut-être pourrait-on

appliquer la méthode colorimétrique, dont on se sert, par exemple, pour doser le fer à l'état de sulfocyanure.

J'ai constaté, en effet, que la coloration de la liquide était proportionnelle à la quantité d'antipyrine en présence, lorsqu'on ajoutait un excès de FeCl_3 et que l'on opérait en solution suffisamment étendue. De plus, la température ne modifie nullement la teinte de la solution.

Il y aurait là un procédé pratique de dosage de très faibles quantités d'antipyrine; je me réserve de contester ultérieurement cette assertion.

En opérant en solution alcoolique, on prend du chlorure ferrique anhydre cristallisé que l'on dissout dans l'alcool à 95% (l'alcool absolu serait préférable) et en traitant par ce réactif, une solution alcoolique d'antipyrine, on obtient un précipité rouge orange, défini. Que l'on opère en présence d'un excès de sulfocyanure ou d'un excès d'analgesine il a la même composition; il est cristallisé, se décompose à 120° et répond à la formule:



ainsi que je l'ai reconnu en y dosant le fer. Comme il est peu soluble dans l'alcool, plus soluble à chaud qu'à froid, il convient d'opérer à la température ordinaire.

À 20° l'alcool absolu ainsi que je l'ai déterminé en y dissout que 0,912 par litre.

On peut, connaissant ce chiffre et la quantité de liquide employé, déterminer la quantité d'antipyrine qui a échappé à la précipitation.

D'un autre côté comme le précipité renferme 27,88 p% de fer, on peut, par pesée, déterminer la quantité d'antipyrine précipitée. On peut encore connaître la composition de ce précipité et donc le fer et calculer ainsi la quantité d'antipyrine contenue.

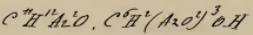
En ajoutant à la quantité déterminée plus haut on a la quantité totale.

J'ai essayé aussi d'opium en solution chloroformique; mais dans ce cas, comme en solution aqueuse le composé de fer et d'antipyrine est plus soluble.

C'est en somme dans l'alcool absolu froid qu'il convient d'opérer pour obtenir de bons résultats.

15^e Acide picrique.

L'acide picrique est aussi un excellent réactif au point de vue du dosage de l'antipyrine. En solution aqueuse comme en solution alcoolique il donne naissance à un précipité cristallisé défini fondant à 188° de composition:



ainsi que l'a établi Grnn.

En opérant à poids moléculaires égaux en présence d'un excès d'acide picrique ou d'antipyrine, j'ai toujours obtenu le même composé, ainsi que je l'ai constaté en en prenant le point de fusion 188°, et en le décomposant (par la potasse au bain marie (à froid la décomposition n'est pas complète) et en pesant ensuite la quantité de picrate de potasse précipité après répoudreusement.

Pour contrôler la sensibilité de ce procédé j'ai déterminé la solubilité du picrate d'antipyrine. A 20° l'eau en dessous 17,028 par litre. La solubilité augmente rapidement avec la température.

Dans l'alcool le picrate présente une solubilité voisine du triple de la solubilité dans l'eau, solubilité beaucoup plus considérable elle aussi à température élevée. La constance de composition du précipité cette solubilité très faible permettent donc d'appliquer ce procédé.

On laissera soigneusement le précipité obtenu et son poids permettra de déterminer la quantité d'antipyrine précipité sachant que 100g de sel correspondent à 45,908 d'antipyrine. D'un autre côté le volume de solution employé permettra de déterminer la quantité d'antipyrine ayant échappé à la précipitation. Le total donnera la quantité cherchée.

Ce mode de dosage est exact et pratique. ~.

Conclusions.

Je n'ai peu de résultats numériques ne donnant que ceux qui sont absolument nécessaires. L'étude de ces divers réactifs dans les dissolvants cités m'a cependant obligé à un grand nombre de déterminations. Mais, presque par le temps, je n'ai pu faire un nombre de contrôlages suffisants et je me réserve de publier ultérieurement quelques résultats complémentaires.

Ainsi qu'il résulte des développements ci-dessus, ce sont :

Le perchlorure de fer en solution alcoolique.

L'acide picrique en solution aquueuse.

qui permettent de doser très exactement l'antipyrine.

On pourra contrôler ces deux procédés l'un par l'autre et par le bromure, lorsque la nature de la solution n'obligera pas à un choix judicieux dans le procédé à employer.

De plus, la réaction au perchlorure de fer en solution aquueuse me paraît susceptible d'application colorimétrique en raison de la stabilité du composé formé.

Enfin il resterait ainsi que je le dis au début, à étendre ces résultats à l'étude de composés voisins de l'antipyrine. Ceux-ci étant assez difficiles à se procurer et relativement contenus, je n'ai pu m'intéresser dans ce sens comme je l'aurais désiré.

Ernest Charon

